

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-182455

(43)公開日 平成10年(1998)7月7日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 31/40
9/70

識別記号
3 4 1
3 6 3

F I
A 61 K 31/40
9/70
3 4 1
3 6 3

審査請求 未請求 請求項の数8 O.L (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平8-343279

(22)出願日 平成8年(1996)12月24日

(71)出願人 000215844
帝三製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号
(72)発明者 日高 修文
東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番地の5 帝
三製薬株式会社内
(72)発明者 加藤 俊幸
東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番地の5 帝
三製薬株式会社内
(74)代理人 弁理士 前田 純博

(54)【発明の名称】 メラトニン含有貼付剤

(57)【要約】

【課題】 経皮吸収性、生体本来のメラトニン血中濃度パターンに合わせてメラトニンを放出することが容易なメラトニン含有貼付剤を提供する。

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

であり、

2) 該粘着組成物 (B) 中に、エタノール、メタノール、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

であるメラトニン含有貼付剤及びその製造法。

【解決手段】 支持体の上に、メラトニン (A) を含有する粘着組成物 (B) が形成された貼付剤であって、

1) 該粘着組成物 (B) 中の該メラトニン (A) の重量比率が下記式 [1]

[1]

1種又は2種以上の放出促進溶媒 (E) を含み、該放出促進溶媒 (E) の重量比率が下記式 [2]

[2]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の上に、メラトニン（A）を含有する粘着組成物（B）からなるメラトニン含有粘着組成物

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

であり、

2) 該粘着組成物（B）中に、エタノール、メタノール、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる※

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

であるメラトニン含有貼付剤。

【請求項2】 該粘着組成物（B）を構成する粘着剤として、ポリ酢酸ビニルを10重量%以上含有する粘着剤を用いる請求項1記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項3】 該粘着組成物（B）を構成する粘着剤として、酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステルとからなる共重合体であって、該共重合体における該★

$$B \times 0.05 < D_1 < B \times 0.4$$

の重量比率で含有させた請求項1～3のいずれか1項記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項5】 該粘着組成物（B）中に、炭素数12以下の高級脂肪酸及びそのエステルの1

$$B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.4$$

の重量比率で含有させた請求項1～4のいずれか1項記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項6】 該粘着組成物（B）が以下の条件1)～◆

$$B \times 0.05 < D_1 < B \times 0.3$$

2) 炭素数12以上の高級脂肪酸及びそのエステルの1

$$B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.2$$

3) 該放出促進溶媒（E）の重量比率が下記式〔7〕

$$B \times 0.1 < E < B \times 3$$

を満足する請求項1～3のいずれか1項記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項7】 該放出促進溶媒がエタノールであり、その製剤1枚当たりに添加する絶対量が1～20μlである請求項1～6のいずれか1項記載のメラトニン含有貼付

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

となるように形成して支持体とメラトニン含有粘着組成物層からなる積層物を得、ついで該積層物の該メラトニン含有粘着組成物層面を介して、エタノール、メタノール

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

となるように該メラトニン含有粘着組成物層に含有せしめることを特徴とするメラトニン含有貼付剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はメラトニン含有貼付剤に関する。さらに詳しくは、本発明は経皮吸収性、血中濃度の安定性及び／又は皮膚刺激性の少なさ等に優れた、不眠症やその他免疫系に関係する様々な疾病の治療に有用なメラトニンを含有する医療用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】メラトニンは松果体より分泌されるホルモンであり、その薬理作用については成書（例えばラッ

* 物層が形成された貼付剤であって、

1) 該粘着組成物（B）中の該メラトニン（A）の重量比率が下記式〔1〕

$$[1]$$

※ 1種又は2種以上の放出促進溶媒（E）を含み、該放出促進溶媒（E）の重量比率が下記式〔2〕

$$[2]$$

★ 酢酸ビニルの共重合比率が30重量%以上であるポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）を用いる請求項1記載のメラトニン含有貼付剤。

10 【請求項4】 該粘着組成物（B）中に、α-トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上（D₁）を下記式〔3〕

$$[3]$$

☆ 上の高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）を下記式〔4〕

$$[4]$$

◆ 3)

1) α-トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上（D₁）の重量比率が下記式〔5〕

$$[5]$$

種又は2種以上（D₂）の重量比率が下記式〔6〕

$$[6]$$

$$[7]$$

剤。

30 【請求項8】 支持体上に、メラトニン（A）を含有する粘着組成物（B）を、該粘着組成物（B）中の該メラトニン（A）の重量比率が下記式〔1〕

$$[1]$$

ル、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の放出促進溶媒（E）を、該放出促進溶媒（E）の重量比率が下記式〔2〕

$$[2]$$

セル・J・ライター他著、メラトニン、講談社、平成7年発行）等に記載されており、ヒトの生活リズムや免疫系に重要な役割を果たしていると推定されている。既に、不眠症等の治療薬として、主として経口剤が広く臨床に使用されている。しかし、メラトニンを経口で投与したときはその約99%が肝臓で代謝されるといわれており、薬物利用能（BA）が著しく低い。メラトニンについての臨床での報告例は少ないが、このように肝臓で多く代謝される薬物の場合、通常、肝臓に対する負担が大きくなり、肝臓での脂質代謝等に影響を与え長期的には人体の肝機能やその他の生殖器、副生殖器等に悪影響を与えることが懸念される。

40

【0003】さらに、メラトニンを不眠症等の治療薬として使用するとき、血中濃度の曲線をできるだけヒトの自然の曲線に合わせることが望まれるが、このような曲線は経口投与では得にくいことも分かっている。かかる考えから、メラトニンを経皮的に投与することも提案されている。例えば、特表平7-503232号公報やWO95/02404号明細書である。いずれも、メラトニンを安定して、ヒトの自然のリズムの血中濃度パターンに合わせ、しかも患者のコンプライアンスを高めた製剤を提供することを目指しており、それぞれ異なるアプローチの提案をしている。しかしながら今だ、経皮吸収性が高く、安全性や安定性の高い、十分に有用なメラトニン含有貼付剤はなく、商品化もされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】すなわち、本発明の目的は経皮吸収性が良好であり、したがって貼付面積を小さくすることができ、しかも、生体本来のメラトニン血中濃度パターンに合わせてメラトニンを放出することができるメラトニン含有貼付剤を提供することにある。また本発明の目的は、経皮吸収性が良好であり、したがって貼付面積が小さく、生体本来のメラトニン血中濃度パターンに合致し、かつ血中濃度が安定したメラトニン含有貼付剤を提供することにある。

【0005】更に、本発明の目的は経皮吸収性が良好で*

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

であり、

2) 該粘着組成物(B)中に、エタノール、メタノール、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる※

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

であるメラトニン含有貼付剤、及び支持体上に、メラトニン(A)を含有する粘着組成物(B)を、該粘着組成物

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

となるように形成して支持体とメラトニン含有粘着組成物層からなる積層物を得、ついで該積層物の該メラトニン含有粘着組成物層面を介して、エタノール、メタノール、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

となるように該メラトニン含有粘着組成物層に含有せしめることを特徴とするメラトニン含有貼付剤の製造法である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の支持体としては、例えばポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸ビニル、ナイロン、アルミ蒸着したフィルムやアルミ箔又はEVA等公知のフィルム又はシートが挙げられるが、本発明においては貼付剤中に放出促進溶媒を用いることから、これらの溶媒を揮散させにくいもので柔軟なものが好ましく、さらに粘着剤に対する圧着性の点から、ポリエステル、なかでも主としてポリエチレンテレフタレートからなるフィルム等が好ましい。かかる膜状物は、例えば単独のフィルムでもよく、それらを積層したもの

*あり、従って貼付面積が小さく、生体本来のメラトニン血中濃度パターンに合致し、血中濃度が安定しており、貼付部位での皮膚刺激性が少ないメラトニン含有貼付剤を提供することにある。また、更に本発明の目的は経皮吸収性が良好であり、従って貼付面積が小さく、生体本来のメラトニン血中濃度パターンに合致し、血中濃度が安定しており、貼付部位での皮膚刺激性が少なく、かつ皮膚への粘着力が適度であって除剤時に痛みが少ない、患者のコンプライアンスも高いメラトニン含有貼付剤を提供することにある。本発明者らは、このような従来技術に鑑み鋭意研究の結果、メラトニンを粘着組成物中に高濃度に含有させること、さらに、メラトニン含有貼付剤からの放出を助け、吸収を促進するために、エタノール等の特定の放出促進溶媒を特定の割合で使用することにより、例えば経皮吸収性に優れた貼付剤を得る等の本発明の目的が達成されることを見出して、本発明に到達したものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、支持体の上に、メラトニン(A)を含有する粘着組成物(B)からなるメラトニン含有粘着組成物層が形成された貼付剤であって、

1) 該粘着組成物(B)中の該メラトニン(A)の重量比率が下記式[1]

[1]

※1種又は2種以上の放出促進溶媒(E)を含み、該放出促進溶媒(E)の重量比率が下記式[2]

[2]

★物(B)中の該メラトニン(A)の重量比率が下記式[1]

[1]

☆ル、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の放出促進溶媒(E)を、該放出促進溶媒(E)の重量比率が下記式[2]

[2]

でもよく、また、それらに不織布、織物、編物を積層したものでも、かかる積層物が全体として柔軟で水分透過性又は水分半透過性であるのが好ましい。そのような積層支持体として、例えば、厚みが1~10μmのポリエチレンテレフタレートのフィルムと、例えば0.1~10デニール/フィラメントのポリエステルフィラメントからなる目付8~300g/m²の編物とがアクリル系粘着剤等の粘着剤を介して積層された支持体を好ましいものとして挙げることができる。該編物の自由となつている面に粘着剤を介して、さらに1~10μmのポリエチレンテレフタレートフィルム等が積層してあってよい。このような支持体は、粘着組成物の厚みを薄くしつつ、経皮吸収性を高めることができ、しかも薄い貼付剤でありながら取扱性に優れ、且つ皮膚刺激性が少ない等

という効果を有する。かかる膜状物は肌色等に着色してあってもよく、使用方法等が印刷してあってもよい。

【0008】本発明の貼付剤においては、かかる支持体*

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

を満足する。粘着組成物（B）中のメラトニン（A）の重量比率が0.4を越えると、粘着組成物中でメラトニンが結晶化し、経皮吸収性は逆に低下傾向となり、さらに粘着力も低下しがちであるため好ましくない。一方、この重量比率を0.05未満としたときは十分な経皮吸収性が得られにくい。メラトニン（A）のさらに好ましい範囲は $B \times 0.1 < A < B \times 0.3$ である。本発明においてメラトニンとしては天然の又は合成のメラトニン※

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

で含有させる。粘着組成物（B）中の放出促進溶媒

（E）の重量比率が3を越えると、経皮吸収性は逆に低下傾向となり、さらに粘着力も低下しがちであるため好ましくない。一方、この重量比率を0.05未満としたときは十分な経皮吸収性が得られにくい。すなわち、放出促進溶媒（E）のさらに好ましい範囲は $B \times 0.1 < E < B \times 3$ である。また、放出促進溶媒のなかでもエタノールが好ましく、その場合の粘着組成物中の含有量としては $B \times 0.1 < E < B \times 3$ が好ましく、例えばその貼付剤の製剤1枚当たりに添加する絶対量が $1 \sim 20 \mu l$ であるのがより好ましい。

【0010】本発明の粘着組成物中の粘着剤としては、公知のゴム系、アクリル系、シリコン系等の粘着剤を単独に又は混合して用いることができる。

【0011】本発明者らは、粘着剤とメラトニンの相溶性についてさらに検討した結果、粘着剤中にポリ酢酸ビニルを含有せしめると、メラトニンが粘着剤中に10～40%も相溶するなど相溶性が高くなり、これにつれて粘着組成物中のメラトニンの濃度を高めることができとなり、貼付剤の経皮吸収性をより高めることができとなることを見出した。しかも、酢酸ビニルを共重合して作ったポリ酢酸ビニル系粘着剤ビニルを含有せしめると、粘着組成物の粘着力が低下がより少ないことを見出した。すなわち、本発明の粘着剤のなかでも、ポリ酢酸ビニルを10重量%以上含有する粘着剤が好ましく、中でも特に酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸アルキルエステルからなる共重合体であって、該共重合体における酢酸ビニルの共重合比率が30重量%以上であるポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）を好ましいものとして挙げることができる。ここで言う（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14の直鎖状又は分岐状のアルキルエチル、なかでも例えば2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートを成分とするのが好ましい。さらに（メタ）アクリル酸を成分とする場合には、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14の直鎖状又は分岐状のアルキルエチル、なかでも例えば2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、（メタ）アクリル酸との3元又は3元以上の共重合ポリマーが好ましい。この場合の組み合わせの例としては、

* の上に、メラトニン（A）を含有する粘着組成物（B）が形成されている。該粘着組成物（B）中の該メラトニン（A）の重量比率は下記式〔1〕

〔1〕

※を用いるが、本発明の粘着組成物と十分な相溶性を有する限りにおいてはそのようなメラトニンに代えて、メラトニン誘導体やメラトニン性リセプターに対して非常に強い親和性を有する化合物を用いることができる。

【0009】また本発明の貼付剤においては、かかる粘着組成物（B）中に、エタノール、メタノール、アセトン、酢酸エチルの中から選ばれる1種又は2種以上の放出促進溶媒（E）を下記式〔2〕の重量比率

〔2〕

ト、オクチル（メタ）アクリレート、イソオクチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、ノニル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレート、トリデシル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。これらのなかでも、共重合成分の1つとして2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートを好ましいものとして挙げることができ、なかでも特に2-エチルヘキシルアクリレートを好ましいものとして挙げができる。

【0012】本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）は、酢酸ビニルとこれら（メタ）アクリル酸アルキルエチルからなる共重合体であるが、さらに粘着力を高めるために、（メタ）アクリル酸との共重合ポリマーとすることも好ましい。すなわち、本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）としては、酢酸ビニルと（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14の直鎖状又は分岐状のアルキルエチル、なかでも例えば2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートを成分とするのが好ましい。さらに（メタ）アクリル酸を成分とする場合には、酢酸ビニルと、（メタ）アクリル酸の平均炭素数3～14の直鎖状又は分岐状のアルキルエチル、なかでも例えば2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、（メタ）アクリル酸との3元又は3元以上の共重合ポリマーが好ましい。この場合の組み合わせの例としては、

1) 酢酸ビニル、2-エチルヘキシルアクリレート、アクリル酸

2) 酢酸ビニル、2-エチルヘキシルアクリレート、メタクリル酸

3) 酢酸ビニル、2-エチルヘキシルメタクリレート、アクリル酸

4) 酢酸ビニル、2-エチルヘキシルメタクリレート、メタクリル酸

が挙げられるが、なかでも酢酸ビニル、2-エチルヘキシルアクリレート、及びアクリル酸とからなる共重合体を好ましいものとして挙げができる。

【0013】本発明のポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）においては、該共重合体における酢酸ビニルが30重量%

以上の共重合比率として配合されるのが好ましいが、酢酸ビニルと(メタ)アクリル酸アルキルエステルの好ましい共重合比率としては、酢酸ビニル：(メタ)アクリル酸アルキルエステル=30:70~90:10、なかでも50:50~80:20の範囲を好ましいものとして挙げることができる。特に酢酸ビニル：(メタ)アクリル酸アルキルエステル=約70:30が好ましい。すなわち、ポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)における酢酸ビニルの共重合比率としては、30重量%以上~90重量%以下が好ましい。酢酸ビニルの共重合比率が30重量%未満ではメラトニンの相溶効果が十分でなく、90%を越えると粘着力や内部凝集力が十分でなくなる傾向がある。かかる共重合比率の中でも50重量%以上~80重量%以下が好ましい。またポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)中に共重合させる場合の(メタ)アクリル酸は、該共重合体における(メタ)アクリル酸の共重合比率が*

$$B \times 0.05 < D_1 < B \times 0.4$$

を満足するとき、著しくメラトニンの経皮吸収性を高めることができるので好ましい。

【0015】本発明においては、安全性の高い粘着剤と添加物を用い、経皮吸収性が良好で、そして貼付面積が小さく、貼付部位での皮膚刺激性が少ない等を、又は患者のコンプライアンスを高めること等をも1つの目標としているが、粘着組成物(B)中の α -トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上(D₁)の重量比率を0.4を越える量としても増加によるその効果は少ない傾向にあり、また0.05未満ではその効果が必ずしも十分でなかった。特に好ましい範囲は0.08~0.3である。このように本発明の粘着組成物中に α -トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上(D₁)を含有せしめることは、メラトニンの経皮吸収性を高め得るという効果を有するが、特に本発明の粘着組成物

(B)の粘着剤がポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)である場合に、ポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)に α -トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上(D₁)が5~40%も相溶し、しかも粘着剤としての性質が維持で※

$$B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.4$$

を満足するとき、その効果が大きい。

【0017】本発明の粘着組成物(B)の粘着剤が前述のポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)の場合に、このような高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上(D₂)を用いると、経皮吸収性や安全性の面でより効果が大きいので、特に好ましく、なかでも炭素数12以★

$$B \times 0.05 < A < B \times 0.4$$

となるように形成して支持体とメラトニン含有粘着組成物層からなる積層物を得、ついで該積層物の該メラトニン含有粘着組成物層面を介して、エタノール、メタノール、メタノール

$$B \times 0.05 < E < B \times 3$$

となるように該メラトニン含有粘着組成物層に含有せしめることによって製造することができる。一般的に本發

* 0~10重量%が好ましく、特に1~5重量%が好ましい。

【0014】本発明者らは、以上説明したような粘着組成物(B)からなるメラトニン含有貼付剤についてさらに検討した結果、この粘着組成物(B)に α -トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上(D₁)を含有させると、メラトニンの経皮吸収性をさらに高められることを見出した。かかる α -トコフェロール及びその誘導体としては、例えば α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等を挙げることができる。これらの α -トコフェロール及びその誘導体は1種又は2種以上を混合して用いてもよい。本発明の粘着組成物(B)中に α -トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上(D₁)を含有させるとき、その粘着組成物(B)中におけるその重量比率は下記式

[3]

[3]

※き、そして経皮吸収性の効果は顕著に大きかった。

【0016】また本発明者らは、以上説明したような粘着組成物(B)のメラトニン含有貼付剤についてさらに検討した結果、この粘着組成物(B)に炭素数12以上の高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上(D₂)を併用すると、メラトニンの経皮吸収性をさらに高めることを見出した。かかる高級脂肪酸及びそのエステルとしては炭素数12~18の飽和又は不飽和の脂肪酸及びそのエステルを挙げられ、例えばミリスチン酸、オレイン酸、パルミチン酸、及びラウリン酸等、例えばミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、及びラウリン酸エチル等を挙げることができるが、なかでも、ミリスチン酸イソプロピルやオレイン酸エチルのような高級脂肪酸エステルが経皮吸収促進効果や安全性の面で好ましい。本発明の粘着組成物(B)中に、このような高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上(D₂)を用いるとき、その粘着組成物(B)中におけるその重量比率は下記式[4]

[4]

★上の高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上(D₂)の重量比率が $B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.2$ の範囲である場合がより好ましい。本発明のメラトニン含有貼付剤は、支持体上に、メラトニン(A)を含有する粘着組成物(B)を、該粘着組成物(B)中の該メラトニン(A)の重量比率が下記式[1]

[1]

☆ル、アセトン、及び酢酸エチルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の放出促進溶媒(E)を、該放出促進溶媒(E)の重量比率が下記式[2]

[2]

明のメラトニン含有貼付剤の製造法は、このような本発明の粘着組成物(B)を、例えば、酢酸エチル、ヘキサ

ン、クロロホルム、キシレン、トルエン、メチルエチルケトン等の溶媒の単独又は混合溶媒に溶解又は分散させ、これ（混合ドープ）を離型紙又は離型フィルムの上に乾燥後の厚みが所定となるように塗工し、50～160℃の適度な温度で数分～60分位乾燥させて蒸発することにより溶媒を十分に除いて得ることができる。

【0018】かかる粘着組成物（B）は、支持体の上に混合ドープを塗工して乾燥して製造して支持体の上に粘着組成物（B）を形成してもよく、また、いったん離型紙や離型フィルムの上に形成させたものを支持体の上に1層又は2層以上積層してもよい。本発明においては、通常かくして得られた貼付剤の最終の大きさに裁断していない長い、及び／又は広い形状のいわゆる貼付剤原反の上に放出促進溶媒（E）を、所定量、スプレー、滴下、グラビアコーター等による接触転写、又は所定の溶媒雰囲気中に一定時間以上放置する等により、粘着組成物（B）に対して所定量の放出促進溶媒（E）を含有させる。かかる操作は貼付剤原反を裁断する前の方が生産性から好ましいが、貼付剤原反を裁断した後に行ってもよい。かくして得られた貼付剤は、放出促進溶媒（E）を必要以上に逃さないためにアルミニウムラミネート、アルミニウム蒸着等の処理をした通常の密封包装を行う。更に具体的に説明すると、例えば、まず粘着組成物*

$$\begin{aligned} B \times 0.05 &< A < B \times 0.4 \\ B \times 0.05 &< E < B \times 3 \\ B \times 0.05 &< D_1 < B \times 0.4 \\ B \times 0.01 &< D_2 < B \times 0.4 \end{aligned}$$

が、好ましく、この場合に粘着剤としてポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）を用いた場合には、例えばエタノール単独を含有させた場合に比べ、更にα-トコフェロール類を併存させた場合には経皮吸収性が高く、更に加えてミリスチン酸イソプロピルを併存させた場合にはその経皮※

$$B \times 0.05 < D_1 < B \times 3$$

2) 炭素数12以上の高級脂肪酸及びそのエステルの1★
 $B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.2$

3) 放出促進溶媒（E）の重量比率が下記式【7】

$$B \times 0.1 < E < B \times 3$$

であるものが好ましく、上記と同様にこの場合でも粘着剤としてポリ酢酸ビニルを10重量%以上含有する粘着剤、なかでも前述のポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）を用いる場合が、特に好ましい。

- 1) $B \times 0.1 < A < B \times 0.2$
- 2) $B \times 0.2 < E < B \times 2$
- 3) $B \times 0.05 < D_1 < B \times 0.2$
- 4) $B \times 0.01 < D_2 < B \times 0.1$
- 5) 粘着組成物（B）層の厚み5～30μm

粘着剤の中に高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）を単独で使用してメラトニンの吸収を促進するときは、高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）の濃度は10～40%の範囲で高い

*を構成する粘着剤を所定量のメラトニン（A）と共に酢酸エチル等の溶媒に溶解し、乾燥後の厚みが所定の厚み（例えば3～100μm）となるように塗工し、通常用いられる乾燥条件下（例えば40～130℃での常圧乾燥下、又は20～130℃での真空乾燥下）に乾燥し、十分に溶媒を除去し、メラトニン含有の粘着組成物（B）を得る。ついで、粘着組成物（B）に所定量の放出促進溶媒（E）を含有せしめるが、その場合の手段としては、前述のスプレー、滴下、又はグラビアコーター等の転写技術を用いることができる。このようにして得られた所定量のメラトニン（A）と所定量の放出促進溶媒（E）を含有する粘着組成物（B）が支持体の上に形成されたメラトニン含有貼付剤には、透過性、又はほとんど不透過性のフィルム、金属缶、アルミ箔、アルミ蒸着袋等の十分なる密封包装がなされる。

【0019】上記のように、本発明のメラトニン含有貼付剤においては、さらに粘着組成物（B）中にα-トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上（D₁）、高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）を単独又は同時に含有せしめるのが経皮吸収性を高める効果が大きいことから好ましいが、同時に含有せしめる場合にこれらの成分の配合量としては、以下の重量比率

$$\begin{aligned} [1] \\ [2] \\ [3] \\ [4] \end{aligned}$$

※吸収性は相乗的に高くできたことは、驚くべきことであった。さらに、上記式【1】～【4】の重量比率の組み合わせにおいて、

1) α-トコフェロール及びその誘導体の1種又は2種以上（D₁）の重量比率が下記式【5】

$$\begin{aligned} [5] \\ [6] \end{aligned}$$

★種又は2種以上（D₂）の重量比率が下記式【6】

$$[7]$$

☆【0020】さらに好ましくは、酢酸ビニル系粘着剤（C）を用いた本発明の貼付剤の組成が以下の通りのときであった。

$$\begin{array}{ll} 1) [1], & 2) [2], \\ 3) [5], & 4) [6], \\ 5) \text{粘着組成物 (B) 層の厚み } 5 \sim 30 \mu\text{m} & \end{array}$$

程、好ましい結果を与える傾向があった。一方、高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）と放出促進溶媒（E）を同時に用いるときは、高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）の濃度が高

い場合に、それと同量の放出促進溶媒（E）を用いること、吸収性がやや低下する傾向が見られ、この場合に高級脂肪酸及びそのエステルの1種又は2種以上（D₂）の好ましい範囲は上記式〔6〕'である。本発明においてポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）を用いるとき、その一部として粘着力や内部凝集力を高める等の目的のために、公知のアクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤、又はゴム系粘着剤をポリ酢酸ビニル系粘着剤（C）の10～70重量%混合併用して用いてもよい。

【0021】本発明では、必要に応じて公知の他の吸収促進剤、溶解助剤、拡散助剤、充填剤などを単独又は混合にて含有させてもよい。他の吸収促進剤又は拡散助剤としては、例えば、ラウリン硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルфон酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルфон酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩などの界面活性剤；グリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪族アルコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシド及びアルキルメチル誘導体；サリチル酸、オレイン酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ラノリン、アラントイシン、スクアレン、カーボポール、ジイソプロピルアジペート、ピログルタミン酸ラウリルエステル、エチルラウレート、ニコチン酸メチル、ソルビトール及びドデシルピロリドンのようなピロリドン誘導体、オリーブ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、乳酸、乳酸エチル、ニコチン酸ベンジル、L-メントール、カンファー、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノなどを用いることができる。かかる添加剤は、粘着組成物（B）1重量部当たり、0.005～20重量部用いるのが好ましい。その他の粘着剤の内部凝集力を高め、粘着剤がべとつくのを防ぐことを目的として、流動性制御のための添加物として、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の2価以上の、例えばアルミニウムアセチルアセトネットのような金属の有機金属化合物やポリビニルピロリドン（PVP）等を粘着組成物（B）中における該添加物の重量比率が0.01～2重量%となるように使用してもよい。

【0022】本発明で得られた貼付剤は、そのまま通常の方法で体の各部、特に手足や前胸部、頭部等に貼付して使用できる。本発明のメラトニン含有貼付剤を加温するとさらに集中して急速に薬物を吸収させることができるとなるため、よりヒトの正常リズムに近い血中パターンとしてメラトニンを体内に補充することが可能となる。加温する手段としては、本発明の貼付剤を貼付後に加温デバイスで加熱してもよく、さらに好ましくは、本発明の貼付剤の支持体面に貼付したときに37～60℃となる発熱デバイスを本発明の貼付剤に装着しておくことである。かかる発熱デバイスとしては、電気的な発熱体や

発熱シート等が考えられる。例えば木炭カイロ、白金触媒カイロの如き発熱体、あるいは鉄粉、アルカリ金属の硫化物若しくは多硫化物又はこれ等の含水塩等を主成分とする発熱体であって、空気又は酸素と接触させる、若しくは化学反応によって酸素を発生する物質を混入することにより発熱を示す所謂化学発熱体や、ニクロム線、カーボンブラックの如き導電性発熱物質から構成される発熱体及びこれ等の自己温度制御型の発熱体、さらには熱容量の大きい物質を必要に応じて適当な容器等に入れた蓄熱体（例えばアイスノン）を予め加温したもの等が挙げられる。1つの具体例として、鉄粉末を含んだシート状の袋であり、片面が装着時に空気を吸収するようにしたものを貼付剤の支持体側に圧着しておいた場合、本発明の1つの実施態様となる。このとき発熱温度は、鉄粉末の量と空気の吸入速度及び鉄の酸化触媒の量で決まるが、これらは使い捨てカイロとして広く使用されており、かかる原理を応用することができる。

【0023】本発明で貼付剤を加温する場合は、貼付剤が貼付後にその支持体の全部又は一部の温度が37～60℃となるように加温する。加温する場合の、より好ましい温度は37～50℃、より好ましくは38～45℃である。加温の持続時間は10分～120分であり、より好ましくは20～60分である。加温する温度が37℃未満では加温の効果が少なく、また、60℃を越えると患者のコンプライアンスが悪く、さらにかかる温度で長い時間加温すると、加温部の皮膚が赤くなったり問題が起こる。本発明で加温する目的は、本来経皮吸収しにくいものを経皮吸収させるためではなく、吸収部位を狭くし、しかも急速に吸収させるためであるから、加温持続時間は10～120分でよい。10分未満でより高温を採用するのはコンプライアンス上好ましくなく、120分を越えると持続が大きくなる。加温時間の調整は、加温の持続時間が所要する時間となるような加温具の工夫、例えば鉄粉を用いるときは鉄粉の量や酸化速度の調整による。さらにはタイマーを用いる方法や、貼付時間を決める方法がある。

【0024】本発明の貼付剤を貼付して、意図的に入浴するのも1つの加温手段である。本発明においては、例えば、上記のような柔軟な水分不透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体の片面に、上記のような所定の薬物を含有する粘着組成物（B）を積層することによって、さらに加温手段を設けることによって加温手段を有する貼付剤とすることができる。本発明においては、公知の超音波やイオントフォレシス技術を用いて経皮吸収をより短時間に、さらにヒトの体内のメラトニン血中濃度パターンに近づけることもできる。このような経皮吸収促進技術を用いることにより、短時間に必要量のメラトニンを投与できるため、過剰な時間投与したり、投与のために長時間制約されることもなく好ましい。本発明のメラトニン含有貼付剤は経皮吸収性が高

い。しかし、メラトニンは生体成分であり、その経皮吸収量とその結果得られる体内の血中濃度のパターンは、生体リズムに近いものであることが望ましい。経皮吸収性の高くなない貼付剤を用いたときはかかる最適化は困難であるが、本発明の貼付剤の場合、サイズを小さくし、しかも粘着層を薄くすることによりこの目標が達成しやすくなる。すなわち、経皮吸収性が低い貼付剤は単位面積当たりの経皮吸収量が小さく、貼付面積を大きくしなければならないが、このことで経皮吸収は結果的に初期の立ち上がりが遅く、そして徐放化する傾向となり、これは生体のパターンと異なる。また、この系で徐放化を少なくするために粘着層を薄くすると、貼付面積をさらに大きくしなければならなくなることが多い。

【0025】すなわち、経皮吸収の最大のバリアーは皮膚角質層であり、経皮吸収性の低い貼付剤は、皮膚角質層でのバリアー比率が高くなるためであると考えられる。しかし、本発明の貼付剤は経皮吸収性が高く、貼付面積が小さく、初期立ち上がりを早くできる。本発明のメラトニン貼付剤の粘着組成物の厚みは3～200μmと任意に選択できるが、放出パターンを徐放性の少ない即効性に近づけるために好ましい厚みは3～50μm、さらに好ましくは3～20μmである。製剤の好ましいサイズは0.5～50cm²の範囲で、小さい程好ましいと考えられる。0.5～1cm²のサイズでは、かえって取扱い性が悪く好ましくないとする患者も一部にはいる。経皮吸収性が低い貼付剤の場合、小さい貼付剤を作ることは非常に困難である。特表平7-503232号公報の実施例3の貼付剤のサイズは19cm²である。初期立ち上がりが大きく、徐放性が少ないとする血中パターンや患者コンプライアンス等から本発明が好ましいとする製剤のサイズは0.5～25cm²であり、特に0.5～12cm²であるのが好ましい。

【0026】貼付剤のサイズの差の意義としては、例えば50cm²と12cm²では、単に皮膚刺激を受ける面積が50cm²から12cm²に小さくなったという差だけではなく、安定して貼付できる人体の部位が大きく変えられるということもある。特に12cm²以下となると、貼付する部位の制限が大きく異なる。メラトニン含有貼付剤の場合は、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドやエストラジオール等の薬物を含有する従来の貼付剤が大きな目標としてきた徐放化が必要でなく、むしろ即効性が好ましい点で異なる。本発明のメラトニン含有貼付剤の1つの目標は安全性の高い催眠剤であるが、サイズ12cm²以下のメラトニン含有貼付剤は、例えば耳介の裏側の側頭部や、前頭部、首周辺部、肩、腕等に安定して貼付でき、プラセボ効果も含めた高い催眠効果が期待できる。特に耳介の裏側の側頭骨上の皮膚周辺部がプラセボ効果や経皮吸収のバリアーのもう1つとなる皮下脂肪が少ない等好ましい。本発明の貼付剤は、通常15時から24時位の時間帯に貼付し、朝起床時位まで貼

付しておいてもよい。しかし、本発明の貼付剤は経皮吸収性が良好であることから、15時から24時位の時間帯のみ、またはその時間帯の中で数分～3時間貼付することによっても、その効果を十分に發揮できる。例えば、「食前食後に1枚の催眠テープ」、「風呂上がりに1枚の催眠テープ」、「寝る前に1枚の催眠テープ」、「ちょっと貼ってぐっすり催眠テープ」、「1枚で今夜も安心、ぐっすり」、「1枚でぐっすり睡眠、よい目覚め」とすることができる。

10 【0027】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中の部、%及び比率は、いずれも重量基準である。実施例で用いたポリ酢酸ビニル系粘着剤(PVA-1)、アクリル系粘着剤(AP)溶液の作成は以下のとおりである。

「(1) ポリ酢酸ビニル系粘着剤(PVA-1)の作成」酢酸ビニル70部、2-エチルヘキシルアクリレート27.5部、アクリル酸2.5部、過酸化ベンゾイル1部及び酢酸エチル150部を還流冷却機、かきませ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら12時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。得られた重合体溶液中の固形分濃度は約40%であった。これをポリ酢酸ビニル系粘着剤(PVA-1)という。本品の重量平均分子量(ポリスチレン換算)は356,000であった。

「(2) アクリル系粘着剤(AP)溶液の作成」2-エチルヘキシルアクリレート90部、メタクリル酸7部、アクリル酸3部、過酸化ベンゾイル1.0部及び酢酸エチル100部を還流冷却機、かきませ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら10時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル500部を加えて固形分濃度を約20%に調節して粘着剤溶液を得た。得られたアクリル系粘着剤(AP)の重量平均分子量(ポリスチレン換算)は585,000であった。

30 【0028】【実施例1】

「(1) 薬物を含有する粘着組成物(B)の作成」ポリ酢酸ビニル系粘着剤PVA-1(C)を15部、すなわちポリ酢酸ビニル系粘着剤(C)として6部相当をとり、メラトニン(A)1.5部、α-トコフェロール(D₁)2部、ミリスチン酸イソプロピル(D₂)を0.5部、酢酸エチル81部を混合分散したドープを作り、ポリエチレンテレフタレートセパレーター(薬添規)の上に塗工し、70℃熱風乾燥後の粘着組成物(B)の厚みを10μmとした。

「(2) 支持体の作成」一方、(a) 厚み1.3μmのポリエチレンテレフタレートフィルム(帝人株式会社製HTタイプ)の片面に、(b) アクリル系粘着剤APから製膜して得た厚み40μmの粘着層を圧着し、さらにこの(b) 粘着層の自由となっている面の上に、(c)

20デニール／12フィラメントのポリエステルフィラメントからなる目付12g/m²の高いトリコット編物を圧着し、さらにこの(c)編物の自由となっている面に、(e)厚み1.3μmのポリエチレンテレフタレートを圧着して支持体を得た。このとき、(e)フィルムと(b)の粘着層とは(c)編物を介して部分的に圧着していた。

【0029】「(3)貼付剤の作成」(1)で得た粘着組成物(B)の自由となっている面を、(2)で得た支持体の(e)フィルム面に圧着して貼付剤原反(貼付剤原反1とする)となした。次に貼付剤原反1の薬物含有粘着層面にはほぼ均一に1m²当り13mlのエタノールをスプレーにより添加した。かくしてメラトニンとエタノールを含有した貼付剤原反2を得た。該粘着剤原反2を直径24mmの円形に裁断して1枚(面積4.5cm²)当たり0.68mgを含有する貼付剤を得た。貼付剤はポリエチレンを内貼りした大きさが5cm×5cm*

10 *のアルミ袋に入れ、ヒートシールに密封した。

「(4)薬理試験」得られた直径24mmの円形の貼付剤を4分の1にしたもの(面積1.1cm²)を平均体重185gのヘアレスラット(雄、10週齢)6匹の除毛した背部に貼付し、貼付前、貼付後2、5時間に採血し、血清を分離し、ラジオイムノアッセイ法により血清中メラトニン含量(μg)を測定した。また、5時間貼付後に貼付剤を除剤し、除剤後の貼付剤中に残存するメラトニン含量(μg)を測定し(n=6平均)、貼付前の平均含量(n=6)との差を経皮吸収量として計算した。結果を表1に示した。

【0030】[実施例2~3及び比較例1]実施例1においてエタノールの添加量を表1に記載したように変えて試験した結果を表1に示した。エタノール添加の効果は明らかである。

【0031】

【表1】

実験No.	組成 (重量比率)				エタノール添加量			平均血清中濃度 (μg/ml)			経皮 吸収量 (μg)
	C	A	D ₁	D ₂	ml/m ²	μl/枚	Bに対する 倍率	0	2hr	5hr	
実施例1	0.6	0.15	0.2	0.05	13.3	6.0	1.1	400以下	3124	2976	182
〃2	0.6	0.15	0.2	0.05	8.9	4.0	0.7	400以下	2008	1553	112
〃3	0.6	0.15	0.2	0.05	4.4	2.0	0.37	400以下	931	677	53
比較例1	0.6	0.15	0.2	0.05	0	0.0	0	400以下	421	479	17

【0032】[実施例4~7、比較例2~5]実施例1において、C、A、D₁、D₂の組成を変更して製剤を作成し、除毛したヘアレスラットの背部に貼付して経皮吸

※吸収量を調べた結果を表2に示した。

【0033】

【表2】

実験No.	組成 (重量比率)				エタノール添加量			経皮吸収量 (μg)
	C	A	D ₁	D ₂	ml/m ²	μl/枚	Bに対する 倍率	
実施例4	0.65	0.15	0.2	0	8.9	4.0	0.7	44
〃5	0.70	0.10	0.2	0	8.9	4.0	0.7	31
〃6	0.65	0.15	0	0.2	8.9	4.0	0.7	26
〃7	0.85	0.15	0	0	8.9	4.0	0.7	20
比較例2	0.65	0.15	0.2	0	0	0	0	19
〃3	0.65	0.15	0	0.2	0	0	0	7
〃4	0.85	0.15	0	0	0	0	0	0
〃5	0.6	0.15	0.2	0.05	49	22	4	粘着剤のべつき大

【0034】実施例4~7及び比較例2~5に示された如く、エタノールの添加はメラトニンの経皮吸収性を高める効果がある。さらに実施例1~3に示した結果と併せてみると、D₁、D₂を併用したときにその効果が特に大きく、またエタノールの添加量も重要であることがわ★

★かる。

【0035】[実施例8]ミリスチン酸イソプロピルの代わりにオレイン酸エチルに変えた以外は、実施例1と同じ要領で製剤を作り、評価のための試験を行ったところ、両者に有意差がなかった。